



Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

DIAGNÓSTICO PRECOCE DE ESCLEROSE SISTÉMICA – A EVOLUÇÃO DE CONCEITOS

Liliana Cristina do Carmo Gomes

Orientadora: Dra. Cristiana Alexandra Rodrigues Almeida Pereira

Coorientadora: Prof.^a Doutora Isabel Maria Pereira Alves de Almeida

Porto 2017

DIAGNÓSTICO PRECOCE DE ESCLEROSE SISTÉMICA – A EVOLUÇÃO DE CONCEITOS

Liliana Cristina do Carmo Gomes

**Artigo de Revisão Bibliográfica
de Candidatura ao grau de
Mestre em Medicina submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar da Universidade do Porto**

**Orientadora: Dra. Cristiana Alexandra
Rodrigues Almeida Pereira
Grau Académico: Licenciatura
Título Profissional: Assistente
Hospitalar e Docente Externa do
Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar da Universidade do Porto**

**Coorientadora: Prof.^a Doutora Isabel
Maria Pereira Alves de Almeida
Grau Académico: Doutoramento
Título Profissional: Assistente
Hospitalar Graduada Sénior e Docente
Auxiliar Convidada do Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar da
Universidade do Porto**

**Afiliação – Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar da
Universidade do Porto, Rua de Jorge
Viterbo Ferreira, n.º 228, 4050-313 Porto**

Porto 2017

Resumo

Introdução: A Esclerose Sistémica (ES) é uma doença autoimune cujo diagnóstico e classificação são, por vezes, difíceis. O Fenómeno de Raynaud (FR), embora característico da ES, é inespecífico. A existência de alterações que possam ter valor preditivo para desenvolvimento de ES (autoanticorpos e alterações na capilaroscopia) abre a possibilidade do diagnóstico muito precoce.

Objetivos: Abordar critérios de classificação e subclassificação da ES; sistematizar definições das fases precoces de ES, relacionando-as com os sistemas de classificação, progressão para doença definitiva e atingimento subclínico; destacar aspetos relacionados com a clínica e exames auxiliares de diagnóstico que possam ter valor preditivo para desenvolvimento de ES.

Desenvolvimento: Os critérios de classificação de 1980 (*American Rheumatism Association*) não tinham sensibilidade suficiente para abranger uma percentagem significativa de doentes com ES. A publicação dos critérios de classificação de 2013 (ACR/EULAR) trouxe um aumento da sensibilidade, com especificidade comparável aos de 1980. Apesar destes permitirem identificar doentes com formas mais precoces de ES do que os anteriores, ainda não são suficientemente sensíveis para identificar a doença em fase muito precoce. Vários autores reconheceram que existe um estadio precoce da doença, sem envolvimento cutâneo, que pode evoluir para ES definitiva, dando-lhe denominações diferentes: “*prescleroderma*”, “*early systemic sclerosis*”, “*limited systemic sclerosis*”, “*very early systemic sclerosis*” e “*Undifferentiated Connective Tissue Disease at risk for systemic sclerosis*”. Estas designações representam o mesmo conceito e referem-se a doentes com FR associado a alterações da capilaroscopia e/ou autoanticorpos específicos. Alguns destes doentes já cumprem os critérios de classificação de 2013 para ES definitiva.

Conclusões: Apesar dos avanços efetuados na abordagem da doença precoce, a mesma não é consensual. A validação dos critérios VEDOSS (*Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis*) poderá constituir um passo importante na decisão sobre o seguimento destes doentes e criação de uma “janela de oportunidade” para tratamento atempado dos mesmos.

Palavras-chave: esclerose sistémica, Fenómeno de Raynaud, *early systemic sclerosis*, VEDOSS, classificação

Abstract

Introduction: Systemic Sclerosis (SSc) is an autoimmune disease with a difficult diagnosis and classification. Raynaud's phenomenon (RF) is a characteristic but unspecific symptom. The presence of alterations with a possible predictive value for the development of SSc (autoantibodies and alterations in capillaroscopy) opens the possibility of very early diagnosis.

Objectives: Explain the most important classification and subclassification criteria of SSc; systematize the definitions of the early phases of SSc, establishing a relation with classification systems, progression to definitive disease and subclinical involvement; identify essential clinical aspects that could facilitate the identification of patients with risk of developing SSc.

Development: The classification criteria of 1980 (*American Rheumatism Association*) didn't have enough sensibility to include a significant number of patients with systemic sclerosis. The 2013 classification criteria (ACR /EULAR) brought an increase in sensibility with specificity comparable to the 1980 criteria. These criteria are able to identify patients with earlier forms of SSc than the previous ones, however, aren't sensible enough to identify the disease in a very early stage. Several authors recognized the existence of an earlier stage of the disease, without cutaneous involvement, that can evolve to definite SSc, with different denominations: "prescleroderma", "early systemic sclerosis", "limited systemic sclerosis", "very early systemic sclerosis" and "Undifferentiated Connective Tissue Disease at risk for systemic sclerosis". These designations represent the same concept and refer to patients with RF and alterations in capillaroscopy and/or specific autoantibodies. Some of these patients already meet the 2013 criteria to definite SSc.

Conclusions: Despite the advances in the approach to early disease, this is not a consensual topic. The validation of the VEDOSS (Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis) could be a major step forward in the decision about the follow-up of these patients and the creation of a "window of opportunity" for an early treatment of them.

Keywords: systemic sclerosis, Raynaud's phenomenon, early systemic sclerosis, VEDOSS, classification

Agradecimentos

No final desta etapa tão importante do meu percurso académico gostaria de agradecer a todos os que me apoiaram.

Em especial, agradeço o contributo inestimável da Dra. Cristiana Almeida e Prof.^a Doutora Isabel Almeida para a realização desta dissertação.

Agradeço também aos meus pais e irmão pelo apoio incondicional em todas as etapas da minha vida.

Lista de Abreviaturas

- ACA** – Anticorpo Anticentrómero
- ACR** – *American College of Rheumatology*
- ANA's** – Anticorpos Antinucleares
- Anti-PM-Scl** – Anticorpo Polimiosite/Esclerodermia
- Anti TOPO-I** – Anticorpo Antitopoisomerase I
- Anti-U1RNP** – Anticorpo Anti-Ribonucleoproteína 1
- Anti U3-RNP** – Anticorpo Anti-Ribonucleoproteína 3
- ARA** – *American Rheumatism Association*
- Anti-ARN-polimerase III** – Anticorpo Anti-Polimerase do Ácido Ribonucleico III
- CREST** – *Calcinosis, Raynaud's Phenomenon, Esophageal Dismotility, Sclerodactily, Telangiectasia*
- DAI** – Doença Autoimune
- dcSSc** – Esclerose Sistémica Cutânea Difusa
- DPI** – Doença Pulmonar Intersticial
- D_LCO** – Capacidade de Difusão do Dióxido de Carbono
- DTC** – Doença do Tecido Conjuntivo
- Early-SSc** – *Early-scleroderma*
- ES** – Esclerose Sistémica
- EULAR** – *European League Against Rheumatism*
- FR** – Fenómeno de Raynaud
- FRP** – Fenómeno de Raynaud Primário
- FRS** – Fenómeno de Raynaud Secundário
- GI** – Gastrointestinal
- HRCT** – Tomografia Computorizada de Alta Resolução
- HTAP** – Hipertensão Arterial Pulmonar
- iSSc** – Esclerose Sistémica Intermédia
- ISSc** – Esclerose Sistémica Limitada
- IcSSc** – Esclerose Sistémica Cutânea Limitada
- preSSc** – *Prescleroderma*
- ssSSc** – Esclerose Sistémica *sine scleroderma*
- UCTD** – *Undifferentiated Connective Tissue Disease*
- VEDOSS** – *Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis*

Lista de Quadros

Quadro 1 – Critérios de Classificação da Esclerose Sistémica de 1980, pela *American Rheumatism Association*

Quadro 2 – Critérios de Classificação da Esclerose Sistémica, por Nadashkevich *et al.*

Quadro 3 – Critérios de Classificação da Esclerose Sistémica de 2013, pela ACR/EULAR

Quadro 4 – Subgrupos da Esclerose Sistémica, por LeRoy EC *et al.*

Quadro 5 – Subgrupos da Esclerose Sistémica, por LeRoy e Medsger

Quadro 6 – Designações para o estadio precoce de Esclerose Sistémica – Quadro Resumo

Lista de Figuras

Figura 1 – Relação entre o preguiamento cutâneo, duração da doença e aparecimento de complicações orgânicas na Esclerose Sistémica

Figura 2 – Metodologia de seleção dos artigos para a dissertação

Figura 3 – Abordagem de doentes com suspeita de Esclerose Sistémica, com base nas recomendações de Avouac J *et al.*

Figura 4 – Distinção entre VEDOSS e *Early-SSc* – diferenças nas definições entre Matucci-Cerinic *et al.* e Sakkas LI *et al.*

Índice

Resumo	III
Abstract	IV
Agradecimentos	V
Lista de Abreviaturas	VI
Lista de Quadros	VII
Lista de Figuras	VIII
Introdução.....	1
Metodologia	4
Fenómeno de Raynaud: Possível Valor Preditivo no Desenvolvimento de Esclerose Sistémica	5
Critérios de Classificação da Esclerose Sistémica	7
Subclassificação da Esclerose Sistémica	10
Formas Precoces da Esclerose Sistémica	12
Os Vários Conceitos.....	12
Formas precoces da Esclerose Sistémica e Critérios de Classificação	16
Formas precoces da Esclerose Sistémica e Atingimento Visceral Subclínico.....	17
Conclusão.....	21
Referências Bibliográficas	23

Introdução

A esclerose sistémica ou esclerodermia (ES) é uma doença autoimune (DAI), idiopática, do tecido conjuntivo [1, 2]. A sua fisiopatologia é maioritariamente desconhecida [3, 4], caracterizando-se por 1) excessiva produção de colagénio com fibrose, 2) alterações microvasculares com hipoxia tecidual e 3) alterações na função linfocitária e produção de autoanticorpos [4-6]. Estas alterações não se expressam da mesma forma em todos os doentes, o que justifica a sua heterogeneidade [7].

O Fenómeno de Raynaud (FR) é característico da ES, está presente em 95% dos casos e constitui uma manifestação precoce do atingimento microvascular, consistindo, em muitos casos, no primeiro sinal de doença [2, 8]. No entanto, também ocorre noutras DTC, sendo, por isso, pouco específico [9, 10]. A ocorrência de múltiplos episódios provoca alterações nos dedos tais como cicatrizes (*pitting scars*), úlceras digitais e gangrena [2, 11]. Geralmente, há um intervalo de tempo de alguns anos entre o surgimento do FR e o diagnóstico de ES, sendo a idade média de aparecimento do FR aos 42 anos e do diagnóstico aos 46 anos [2].

No que se refere à sua evolução, a ES é a DTC com pior prognóstico e maior mortalidade [3]. Numa meta-análise de 2012, que incluiu estudos entre 1960 e 2010, o *standardized mortality ratio* foi de 3.53, sem diferenças significativas na mortalidade ao longo do tempo [12]. Estes resultados demonstram que a ES tem um impacto significativo em termos de mortalidade, a qual não melhorou nas últimas décadas.

A ES tem caráter sistémico, com envolvimento preferencial da pele e dos sistemas gastrointestinal (GI), pulmonar, cardíaco e renal [8] (Figura 1). O atingimento cutâneo caracteriza-se por esclerose (ou endurecimento) simétrica [11] que atinge primeiro os dedos (esclerodactilia) e progride para áreas mais proximais dos membros, face, pescoço e tronco [13]. É comum uma fase precoce de perda de elasticidade cutânea com edema, o que ao nível dos dedos se designa de *puffy fingers* [11, 13]. O atingimento GI é muito frequente, pode envolver qualquer órgão, mas o mais comum é a presença de dismotilidade esofágica com disfagia e pirose [1, 2, 14-16]. Relativamente ao atingimento pulmonar, podem estar presentes dois padrões: doença pulmonar intersticial (DPI), a principal causa de morte, e hipertensão arterial pulmonar (HTAP) [1, 2, 17, 18]. O atingimento cardíaco manifesta-se por envolvimento do miocárdio, sistema de condução elétrico, pericárdio e sistema valvular [1, 2, 19]. A nível renal, destaca-se a crise renal esclerodérmica, que era a causa mais frequente de morte até à introdução dos IECA's no seu tratamento [1, 2].

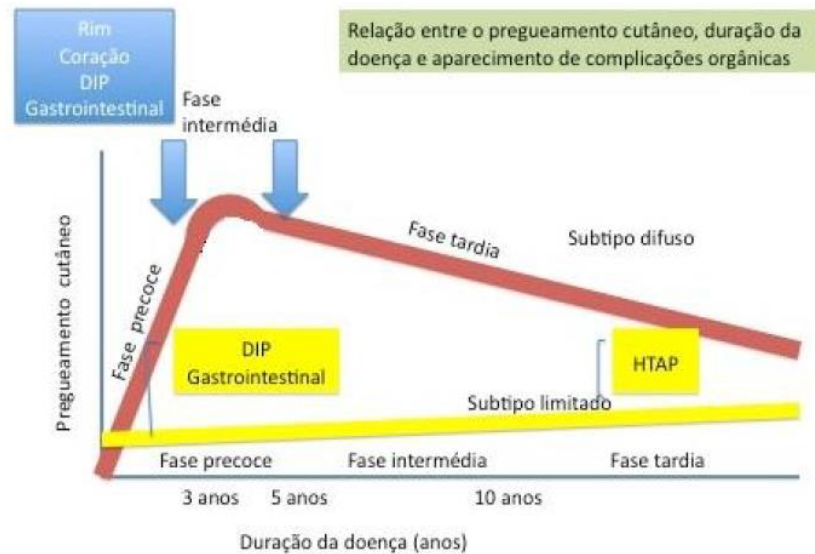


Figura 1 - Relação entre preguiamento cutâneo, duração da doença e aparecimento de complicações orgânicas na Esclerose Sistêmica (Retirado da Tese de Doutorado “Microangiopatia e Lesão Endotelial Na Esclerose Sistêmica: Contributo Para o Conhecimento da Biologia e Correlação com a Gravidade da Doença” [20], com permissão do autor). DPI – doença pulmonar intersticial; HTAP – hipertensão arterial pulmonar.

Os doentes com ES são divididos em dois subgrupos: ES cutânea limitada (*lcSSc*) e ES cutânea difusa (*dcSSc*) [8] (Figura 1). A principal diferença entre eles é na progressão da doença e extensão do atingimento cutâneo e visceral. Na *lcSSc*, o subgrupo mais comum [1, 2, 21], a esclerose limita-se à face e extremidades e tem um início mais insidioso. Em contraste, a *dcSSc* provoca maior morbidade e mortalidade, tem progressão mais rápida, maior esclerose e atingimento visceral [4, 11, 22].

Na ES existe um padrão típico de autoanticorpos e alterações na capilaroscopia [2, 4]. O anticorpo anticentrómero (ACA) está presente em 32.3% dos casos, o antitopoisomerase I (anti TOPO-I) em 36.8%, o anti-ribonucleoproteína 1 (anti-U1RNP) em 7.7% e o anti Polimerase do Ácido Ribonucleico III (anti-ARN-polimerase III) em 2.4% [2, 23]. O ACA é o anticorpo mais associado à *lcSSc*, o anti TOPO-I à *dcSSc* [4, 24] e o anti-ARN-polimerase III à crise renal esclerodérmica [24, 25].

As manifestações clínicas da ES não são patognomónicas [6] e há tendência para a sua sobreposição com outras DTC [26, 27]. Para colmatar estas dificuldades, foram desenvolvidos critérios de classificação [13, 26] e subclassificação [8]. A existência de critérios facilita a inclusão de doentes em estudos de investigação [13, 28] e a comparação de estudos com grupos similares [22, 26, 27]. Importa ressaltar que classificar um doente não é o mesmo que o diagnosticar, até porque os critérios de classificação baseiam-se em parâmetros mais

específicos [22], todavia é frequente utilizar os critérios de classificação no diagnóstico [26, 27, 29].

Ao longo do tempo vários autores reconheceram que existe um estadio precoce da doença, sem envolvimento cutâneo [20], que pode evoluir para ES definitiva, dando-lhe denominações diferentes: “*prescleroderma*”, “*early systemic sclerosis*”, “*limited systemic sclerosis*”, “*very early systemic sclerosis*” e “*UCTD (undifferentiated connective tissue disease) at risk for SSc*” [30-35]. Estas designações representam o mesmo conceito e referem-se a doentes com FR associado a alterações da capilaroscopia e/ou anticorpos específicos.

É precisamente sobre este tema das formas precoces da doença que a presente dissertação se debruça, tendo como objetivos:

1. Abordar os critérios de classificação e subclassificação mais importantes para a ES;
2. Sistematizar as definições das fases precoces de ES, relacionando-as com os sistemas de classificação vigentes, progressão para doença definitiva e atingimento subclínico;
3. Destacar aspetos essenciais relacionados com a clínica e exames auxiliares de diagnóstico que possam ter valor preditivo para o desenvolvimento de ES.

Metodologia

Realizou-se uma pesquisa na base de dados *Pubmed* no dia 21 de novembro de 2016. As palavras-chave usadas foram: “*systemic sclerosis*”, “*scleroderma*”, “*early scleroderma*”, “*very early scleroderma*”, “*limited scleroderma*”, “*prescleroderma*”, “*pre-scleroderma*”, “*classification*”. Na pesquisa não se estabeleceu limite de data de publicação dos artigos e apenas se selecionaram aqueles escritos em língua inglesa e portuguesa. O resultado da pesquisa (Figura 2) incluiu um total de 8530 artigos. Depois de excluídos aqueles em duplicado restaram 4709 artigos. Mediante a leitura do título foram selecionados 1337 e, após a leitura dos resumos, restaram 215 para leitura integral. Desses artigos, 79 foram incluídos na atual dissertação. Foi ainda efetuada a leitura integral de 22 artigos considerados relevantes e referenciados nesta revisão, tendo sido incluídos 14 e uma tese de doutoramento. Concluindo, a dissertação apoia-se em 94 referências bibliográficas.

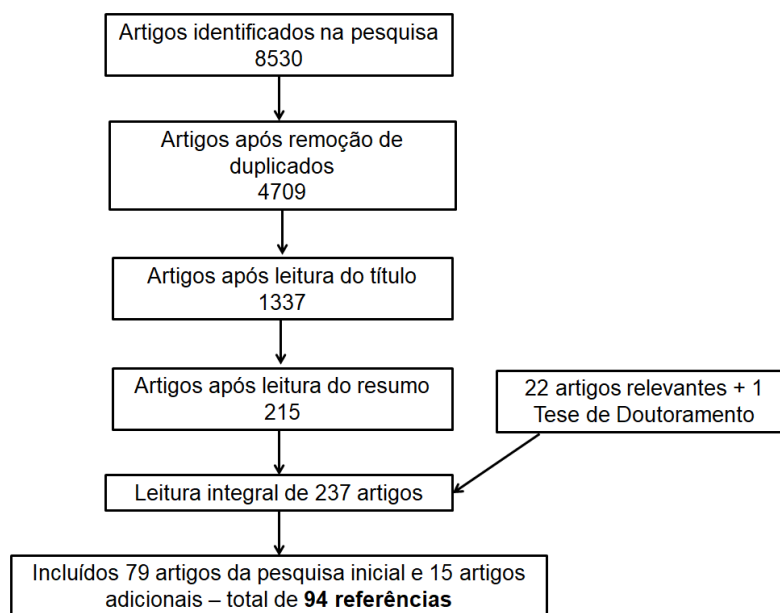


Figura 2 – Metodologia de seleção dos artigos para a dissertação

Fenómeno de Raynaud: Possível Valor Preditivo no Desenvolvimento de Esclerose Sistémica

O FR caracteriza-se por vasoespasmo episódico da microvasculatura dos dedos [9, 36] com mudança na cor e alterações sensitivas [9]. Tipicamente, a alteração colorimétrica é trifásica (palidez, cianose e rubor) [9, 36], mas bastam duas alterações para o diagnóstico [36]. O FR pode ser classificado como primário (FRP), quando ocorre isoladamente, ou como secundário (FRS), se associado a outras patologias [9, 10, 36] como as DTC e doenças ocupacionais [9, 36-38]. O FRS tende a surgir mais tardiamente que o FRP [38, 39].

O reconhecimento atempado de pacientes com maior risco de desenvolver DTC, nomeadamente ES, e daqueles que se encontrem numa fase precoce da sua DTC, revela-se importante [40]. A deteção do FR pode ser útil uma vez que surge precocemente no curso da doença. Por conseguinte, a correta distinção entre FRP e FRS poderá ajudar na identificação de estadios precoces da ES.

LeRoy EC *et al.* propuseram uma classificação para FRP que consiste na presença de ataques vasospásticos simétricos precipitados pelo frio ou *stress* emocional, sem outras alterações associadas [41]. No entanto, há investigadores menos restritivos que caracterizaram como tendo FRP indivíduos com alterações inespecíficas na capilaroscopia (alterações como a redução do número de capilares e diâmetro capilar aumentado, insuficientes para o estabelecimento de um padrão particular) e presença de autoanticorpos [42-46]. Essas diferenças nas definições dificultam a interpretação da percentagem de doentes que inicialmente têm FRP e depois transitam para FRS [42, 45]. Contudo, parece ser suficiente para motivar a realização de estudos prospetivos [39, 45]. Para esses estudos, a capilaroscopia e a avaliação dos anticorpos antinucleares (ANA's) têm tido uma importância fundamental [43]. A capilaroscopia é uma técnica imagiológica que avalia a microcirculação *in vivo* [46]. É um teste económico, simples e não invasivo [43, 44, 46, 47] que habitualmente se faz ao nível periungueal [47, 48]. A sua principal indicação é o diagnóstico diferencial de FR [47]. A presença de ANA's num paciente com FR ajuda na distinção entre FRP e FRS e tem valor prognóstico para o desenvolvimento de DTC [38, 43]. Além disso, parece haver relação entre a presença de títulos elevados, a presença de autoanticorpos específicos e alterações na capilaroscopia [43, 49].

Foram efetuados vários estudos para avaliar a transição do FRP para FRS [38, 39, 42, 44-46, 50]. Numa revisão sistemática de 1998, foram analisados 10 estudos prospetivos que

abrangeram 639 doentes com FRP, seguidos durante um período médio de quatro anos, sendo que 12.6% desenvolveram uma DTC, em 2/3 dos casos ES. O melhor preditor de desenvolvimento de DTC foi a presença de alterações na capilaroscopia [42]. Num estudo de Hirschl M *et al.*, ao longo de um *follow-up* de 10 anos, cerca de 20% dos indivíduos com FRP desenvolveu FRS. [39]. Cutolo M *et al.* consideraram que a capilaroscopia foi subvalorizada [51] neste estudo. Ao analisarem retrospectivamente um grupo de doentes inicialmente com FRP com base na capilaroscopia, a percentagem que evoluiu para FRS foi semelhante ao estudo de Hirschl *et al.* [39], mas num período de dois anos e meio, bastante inferior aos 10 anos do estudo de Hirschl *et al.* [51]. Noutro estudo, onde foram seguidos 3029 indivíduos, obtiveram-se conclusões semelhantes [44]. Durante o *follow-up* de 5 anos de indivíduos com FRP, Bernero E *et al.* avaliaram a presença dos padrões capilaroscópicos de ES *early*, *active* e *late* [45, 52]; 16% transitaram para FRS (anticorpos e/ou capilaroscopia anormais), apresentando mais comumente o padrão *early* [45]. Noutro estudo prospetivo, demonstrou-se que o diâmetro capilar é um preditor independente de desenvolvimento de ES, com progressão pouco provável se o diâmetro médio for inferior a 30 micrómetros [53]. Foram, ainda, publicados dois modelos prognósticos de progressão de FRP para FRS a 5 anos, nos quais se determinaram como fatores prognósticos a presença de megacapilares, microhemorragias, redução da densidade capilar e presença de ANA's [43, 46]. Deste modo, é fator comum aos vários estudos que a presença de alterações na capilaroscopia, ainda que insuficientes para pertencer a um padrão definido, é de valorizar em doentes com FR. Para além disso, através do seguimento de doentes com FRP, constata-se que uma percentagem significativa evolui para FRS. No entanto, considera-se que estes valores estão sobrevalorizados [39], pois assume-se que apenas os indivíduos com FR mais grave referem este sintoma ao médico [38, 39, 42, 43] e têm a possibilidade de participar neste tipo de investigações.

Tendo em consideração estes estudos, alguns investigadores recomendam o acompanhamento de indivíduos com FRP, com realização de capilaroscopia em intervalos de 6 [44, 51], 12 [45] ou 24 meses [48], de forma a detetar precocemente a eventual transição para FRS.

Critérios de Classificação da Esclerose Sistêmica

Em 1980 foram publicados os critérios de classificação da ES pela *American Rheumatism Association* (ARA) [13] baseados num critério *major* e três *minor* (Quadro 1). O critério *major*, presente em 91% dos doentes do estudo, foi escolhido devido à sua grande especificidade. A seleção dos critérios *minor* teve em conta o equilíbrio entre o menor número de itens e um maior poder discriminativo. Estes critérios foram avaliados num grupo de mais de 1300 doentes, com sensibilidade de 92% e especificidade de 96%. No entanto, os autores consideraram que, no grupo usado como base para o desenvolvimento dos critérios, estavam presentes mais doentes com um fenótipo grave do que seria esperado (o que hoje em dia se designa por *dcSSc* [54]). Frisaram ainda que estes critérios não foram desenvolvidos para diagnóstico, mas para estabelecer um padrão de doença definitiva e permitir comparações entre centros [13].

Quadro 1 – Critérios de Classificação da Esclerose Sistêmica de 1980, pela *American Rheumatism Association* [13]

Critério Major	Esclerodactilia proximal às articulações metacarpofalângicas/metatarsianas
Critérios Minor	Esclerodactilia
	Úlceras Digitais
	Fibrose pulmonar bibasal (por radiografia pulmonar)
O paciente satisfaz os critérios se cumprir o critério <i>major</i> ou pelo menos 2 dos critérios <i>minor</i>	

Estes critérios foram bem aceites e usados durante vários anos [22, 24, 26] como critérios de inclusão em estudos de investigação [24, 55, 56], bem como para diagnóstico, ao contrário do que era intenção dos autores [13, 29, 57]. No entanto, o aumento do conhecimento acerca da ES [8, 22, 57] e o diagnóstico de doentes com um fenótipo cada vez menos grave [56, 58] permitiu constatar que estes critérios excluía uma percentagem significativa de doentes com *lcSSc* [58], CREST (*calcinosis, raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia*) [8, 24, 26, 29, 31], fase precoce da doença [13, 22] e fenótipo rapidamente progressivo [26], bem como doentes considerados como tendo ES por clínicos experientes [24, 57, 58]. Concluiu-se que os critérios de 1980 não tinham sensibilidade suficiente para incluir doentes que abranjam todo o espectro da ES [4, 59].

Essa análise impeliu vários investigadores a sugerir a criação de novos critérios [26, 28, 57]. Num desses estudos, a sensibilidade dos critérios de 1980 em doentes com esclerodactilia

e FR foi de 33,6%. No entanto, a inclusão de alterações na capilaroscopia, da presença de telangiectasias e de anticorpo anticentrómero (ACA) aumentou a sensibilidade para 91,5% [57]. Hudson M *et al.*, num coorte de doentes com características semelhantes, verificaram que a adição aos critérios de classificação de alterações na capilaroscopia e da presença de telangiectasias aumentava também a sensibilidade de 67% para 99% [28].

Em 2004, Nadashkevich *et al.* publicaram novos critérios de classificação tendo por base a sigla ABCDCREST (Quadro 2). O desenvolvimento destes critérios apoiou-se num grupo de doentes com ES com um amplo espectro de gravidade. Um dos seus objetivos visava a possibilidade de inclusão de doentes em fases mais precoces da doença em estudos de investigação, de forma a tratá-los atempadamente. O coorte usado apresentou uma sensibilidade de 99% e uma especificidade de 100%, superior aos critérios de 1980 cuja sensibilidade foi de cerca de 70%. No entanto, estes critérios nunca foram validados [26]. Para além disso, não foi incluído nenhum item relacionado com a capilaroscopia, pois os autores consideraram que este exame apresentava variabilidade inter-observador e não estava disponível em muitos centros [26]. São critérios fáceis de aplicar e que poderão ser usados como critérios de diagnóstico. No entanto, autores como Walker JG *et al.* consideraram que não teriam detalhe suficiente para permitir comparações entre subgrupos [22].

Quadro 2 – Critérios de Classificação da Esclerose Sistémica, por Nadashkevich *et al.* [26]

A - autoanticorpos para ACA, anti TOPO-I ou U3-RNP B - fibrose pulmonar b ibasilar C - contraturas das articulações digitais D - espessamento d érmico proximal aos pulsos	C - calcinose R - fenómeno de Raynaud, E - dismotilidade e sofágica S - esclerodactilia ou <i>puffy fingers</i> T - telangiectasias
A classificação de ES definitiva requer três ou mais critérios	

ACA – anticorpo anticentrómero; anti TOPO-I – anticorpo antitopoisomerase I; U3-RNP – anticorpo anti ribonucleoproteína 3

Nos anos seguintes, com o apoio da ACR (*American College of Rheumatology*), foram publicadas recomendações para o desenvolvimento de critérios de classificação [27, 60] e, num esforço da ARC/EULAR (*European League Against Rheumatism*), foi iniciado o desenvolvimento de critérios de classificação para a ES. Acordou-se que estes deveriam incluir todo o espectro da doença, manifestações vasculares, imunológicas e fibróticas, ser fáceis de aplicar e aproximarem-se o mais possível dos itens usados para diagnóstico. Depois de um processo de criação, redução e validação de itens [54, 61, 62], os critérios de classificação de ES foram publicados em 2013 (Quadro 3) [63].

Quadro 3 – Critérios de Classificação da Esclerose Sistémica de 2013, pela ACR/EULAR [63]

Item	Sub-itens	Pontuação
Espessamento cutâneo de ambas as mãos estendendo-se proximalmente às articulações metacarpofalângicas (critério suficiente)		9
Espessamento cutâneo dos dedos (contabilizar a pontuação mais alta)	<i>Puffy fingers</i>	2
	Esclerodactilia dos dedos (distal às metacarpofalângicas mas proximal às interfalângicas proximais)	4
Lesões da ponta dos dedos (contabilizar a pontuação mais alta)	Úlceras da ponta dos dedos	2
	<i>Pitting scars</i> da ponta dos dedos	3
Telangiectasias		2
Alterações na capilaroscopia periungueal		2
Hipertensão Arterial Pulmonar ou Doença Pulmonar Intersticial (máxima pontuação é 2)	Hipertensão Arterial Pulmonar	2
	Doença Pulmonar Intersticial	2
Fenómeno de Raynaud		3
Autoanticorpos relacionados com a esclerose sistémica (anticentrómero, antitopoisomerase I e anti ARN-polimerase III (máxima pontuação é 3)		3

ACR - American College of Rheumatology; EULAR - European League Against Rheumatism

Segundo estes critérios, um doente é classificado como ES se 9 ou mais pontos (score máximo 19 pontos).

Critérios de exclusão: presença de *scleroderma like disorder* que explique melhor estas manifestações e pacientes com espessamento da pele que poupe os dedos.

Os critérios foram testados em coortes de doentes com ES e comparados com os critérios de 1980 [64-67] e em todos eles a sensibilidade foi significativamente superior e a especificidade semelhante; nalguns casos, os resultados foram superiores aos obtidos na amostra de validação, com sensibilidade e especificidade de 91 e 92%, respetivamente [63-67]. No entanto, Hoffmann-Vold AM *et al.* concluíram que a especificidade poderá ser um problema, especialmente nos casos de sobreposição com Doença do Tecido Conjuntivo Mista [64].

Estes critérios têm sido alvo de críticas. Johnson, num artigo de revisão [68], destaca que há autores que consideram os critérios de 2013 muito complexos devido ao sistema por pontos e são da opinião que o número de critérios é excessivo [68]. Pope *et al.* afirmam que o teste do anticorpo ARN polimerase III não estará largamente disponível, apontam para a não inclusão de casos *borderline* e para o facto de só terem sido abrangidos doentes da Europa e da América do Norte [56, 58]. No entanto, apesar das críticas, os critérios de 2013 representam um avanço porque refletem uma metodologia rigorosa, com maior sensibilidade e especificidade equivalente à dos critérios de 1980, especialmente nas formas precoces e menos graves da doença. Também se considera que estes critérios determinam uma alteração de paradigma na inclusão de doentes com ES em ensaios clínicos [68].

Subclassificação da Esclerose Sistémica

A divisão da ES em subgrupos tem impacto em termos de prognóstico e inclusão em estudos de investigação [56]. A subclassificação mais aceite foi proposta em 1988 por LeRoy EC *et al.* com a divisão da ES em limitada (*lSSc*) e difusa (*dSSc*), no entanto, esses subgrupos já eram conhecidos previamente [8, 13]. A distinção fez-se principalmente ao nível das alterações cutâneas, entre outros aspetos (Quadro 4). Consideraram que a variante limitada englobava vários subgrupos, entre eles os doentes com CREST e doentes com FR e anormalidades nos capilares e/ou presença de autoanticorpos [8]. Este último grupo de doentes corresponde à definição de *early-SSc* proposta por Koenig *et al.* em 2008 [32] (Quadro 6).

Quadro 4 – Subgrupos da Esclerose Sistémica, por LeRoy EC *et al.* [8]

Esclerose Sistémica Difusa
Início do fenómeno de Raynaud dentro de um ano antes do início das alterações cutâneas Atingimento acral e truncal Presença de <i>tendon friction rubs</i> Incidência precoce e significativa de doença pulmonar intersticial, crise renal esclerodérmica, atingimento gastrointestinal difuso e envolvimento do miocárdio Anticorpo anti-centrómero negativo Destrução e dilatação dos capilares Anticorpo antitopoisomerase-I (30% dos pacientes)
Esclerose Sistémica Limitada
Presença de fenómeno de Raynaud anos antes do aparecimento de outros sintomas Envolvimento cutâneo limitado a mãos, rosto, pés e antebraços ou ausente Significativa incidência tardia de hipertensão arterial pulmonar, com ou sem doença pulmonar intersticial, nevralgia do trigémeo, calcinose e telangiectasias Grande incidência de anticorpo anticentrómero (70-80%) Capilares dilatados, geralmente sem perda capilar

Em 2001, Le Roy e Medsger sugeriram a inclusão de um subgrupo de ES, que designaram de *limited scleroderma (lSSc)*, alterando consequentemente as denominações *lSSc* e *dSSc* para *lcSSc* e *dcSSc*, respetivamente. Modificaram ainda as definições de *lcSSc* e *dcSSc* e reforçaram a importância da documentação objetiva do FR. Deste modo, *lcSSc* seria definida pelo cumprimento de critérios de *lSSc* e presença de alterações cutâneas distais, e *dcSSc* pelo cumprimento de critérios para *lSSc* e presença de alterações cutâneas proximais [31] (Quadro 5). Estes critérios, embora tenham acrescentado novidades em relação aos de 1988, não se basearam na análise de nenhum coorte de doentes [8, 31].

Quadro 5 – Subgrupos da Esclerose Sistêmica, por LeRoy e Medsger [31]

Esclerose Sistêmica Limitada (lSSc)	Fenómeno de Raynaud (documentado objetivamente) + Padrão capilaroscópico* de esclerose sistêmica e/ou Autoanticorpos específicos de esclerose sistêmica [#]
	ou
	Fenómeno de Raynaud (subjetivo) + Padrão capilaroscópico de esclerose sistêmica* e Autoanticorpos específicos de esclerose sistêmica [#]
Esclerose Sistêmica Cutânea Limitada (lcSSc)	Critérios para lSSc + alterações cutâneas distais aos cotovelos, joelhos e clavículas
Esclerose Sistêmica Cutânea Difusa (dcSSc)	Critérios para lSSc + alterações cutâneas proximais aos cotovelos, joelhos e clavículas

* Alterações na capilaroscopia de esclerose sistêmica – áreas de dilatação e/ou regiões avasculares

[#] Autoanticorpos específicos da esclerose sistêmica – anticentrómero, anti topoisomerase I, antifibrilina, anti-PM-Scl, antifibrilina e anti ARN polimerase I ou III (têm de estar presentes num título de 1:100 ou superior)

Outros investigadores defenderam a inclusão de subgrupos adicionais [69-71], salientando-se a proposta de um subgrupo intermédio entre *lcSSc* e *dcSSc*, designado por ES intermédia (*iSSc*). Já em 1978, Barnett defendia a divisão dos doentes em três grupos: esclerodactilia; esclerose proximal às articulações metacarpofalângicas, excluindo o tronco; e esclerose difusa que inclui o tronco [69]. O autor considerava esta divisão simples, reproduzível e útil na descrição de casos. Diferentes investigadores defenderam essa mesma divisão [5, 72]. No entanto, Wollheim FA não reconhece que a inclusão deste subgrupo seja útil [4]. Como tal, esta questão não é consensual, mas o mais aceite é a divisão em dois grupos [4, 11, 22, 24] sobretudo devido à sua fácil aplicação clínica [4, 22]. Por outro lado, também tem sido defendida a adição de um subgrupo de ES sem atingimento cutâneo, mas com envolvimento visceral de um ou mais órgãos típicos de ES. Este subgrupo designa-se ES *sine scleroderma* (*ssSSc*). Poormoghim *et al.* analisaram 48 doentes com estas características, tendo-se concluído que as diferenças não eram suficientes para retirar os doentes do subgrupo *lcSSc* [73]. No entanto, outros investigadores defendem a individualização deste subgrupo [30]. Há ainda a destacar a publicação de duas propostas de subclassificação que incluíram estes dois subgrupos, de Giordano *et al.* [70] e Maricq *et al.* [71].

Dada a polémica neste tema, Pope, num artigo de opinião [56], sugere que a ARC/EULAR publique critérios para a subclassificação da ES. Nos critérios de 2013, propositadamente não se procedeu à subclassificação pois os autores consideraram importante classificar primeiro um doente como tendo ES [56].

Formas Precoces da Esclerose Sistémica

Os Vários Conceitos

Ao longo do tempo vários autores reconheceram a presença de um estadio precoce de ES sem envolvimento cutâneo [20], que pode evoluir para doença definitiva. Já em 1988, Barnett *et al.* admitiram a sua existência designando este estadio de ES atípica [7]. Desde então, tornou-se claro que o diagnóstico de ES, nos casos em que a doença é clinicamente evidente, seria relativamente simples mas insatisfatório, dado implicar um atraso no reconhecimento até à presença de atingimento irreversível (que se inicia de forma subclínica meses ou anos antes) [3, 22, 24, 74, 75]. Existindo a possibilidade de identificação e consequente tratamento de um doente em estadio precoce de ES, prevenindo ou travando a progressão da doença, poderá ocorrer melhoria do seu prognóstico. Tal motivou algumas tentativas de classificação destes doentes.

Uma das primeiras propostas foi de Fine *et al.*, em 1996 (Quadro 6), que criou a designação de *prescleroderma (preSSc)*, baseada na presença de FR, alterações na capilaroscopia, autoanticorpos específicos de ES e alterações digitais isquémicas [30].

Em 2001, no estudo de Le Roy e Medsger, foram propostos critérios para o diagnóstico precoce de ES com a inclusão do subgrupo *limited SSc (lSSc)*. Os autores deram maior importância à documentação objetiva (através de observação direta ou avaliação da resposta ao frio) do que ao diagnóstico subjetivo. Desta forma, um indivíduo era classificado como *lSSc* se tivesse FR documentado objetivamente com alterações na capilaroscopia e/ou autoanticorpos típicos de ES; podendo também definir-se por FR subjetivo, mas tendo obrigatoriamente alterações na capilaroscopia e autoanticorpos [31] (Quadro 6).

Estes critérios foram validados em 2008 por Koenig *et al.*, num estudo de *follow-up* de 20 anos que envolveu 586 pacientes divididos em três grupos (FRP, pré-DTC e *early-SSc*, aqui como sinónimo de *lSSc*). No final do *follow-up*, 12.6% desses doentes desenvolveram ES definitiva. Dos doentes com um autoanticorpo positivo e anormalidades na capilaroscopia, 79.5% desenvolveram ES definitiva, com uma probabilidade 60 vezes superior de desenvolver a doença do que indivíduos sem estas características. Pacientes só com padrão de ES na capilaroscopia ou autoanticorpo tinham respetivamente 5 e 8 vezes maior risco de desenvolver a doença. Apesar do elevado risco, nem todos os indivíduos com *early-SSc* desenvolveram doença definitiva. Este estudo validou os critérios de 2001, apesar da sensibilidade de 47%,

considerando a documentação subjetiva do FR. No entanto, definindo *early*-SSc através da presença de um dos autoanticorpos e/ou padrão ES na capilaroscopia, a sensibilidade aumentou para 89%. Portanto, este estudo permitiu dividir os doentes com *early*-SSc em três subgrupos: 1) com alterações na capilaroscopia e autoanticorpos; 2) com alterações nos autoanticorpos; e 3) com alterações na capilaroscopia [32] (Quadro 6). Neste estudo não se avaliou o atingimento visceral nem diferenças no tempo necessário para atingir ES definitiva entre subgrupos. Tal investigação teria sido enriquecedora pois permitiria investigar a presença de atingimento subclínico visceral antes do diagnóstico. Teria sido também interessante analisar diferenças no tempo necessário para o diagnóstico de acordo com o subgrupo, pois permitiria identificar fatores associados a maior risco de desenvolver doença definitiva. Alguns investigadores serviram-se desta divisão em subgrupos para os seus estudos [76-79] e obtiveram resultados que colmataram algumas dessas limitações.

Valentini G *et al.* exploraram o atingimento visceral clínico e subclínico na *early*-SSc. Concluíram que os três subgrupos diferem, pois nos pacientes com autoanticorpos era mais frequente ocorrerem alterações na D_LCO (Capacidade de Difusão do Dióxido de Carbono) e nos que tinham alterações na capilaroscopia, os *puffy fingers* eram mais comuns [76]. Num outro estudo [77] baseado nos três subgrupos de *early*-SSc, durante um *follow-up* de três anos, os investigadores estudaram o tempo necessário para cumprimento dos critérios de classificação de 2013. A progressão para ES foi mais rápida nos doentes com autoanticorpos positivos, particularmente naqueles com envolvimento cardíaco e pulmonar subclínico na *baseline* [77]. Camargo CZ *et al.* concluíram que pacientes com *early*-SSc tinham alterações na capilaroscopia similares à doença estabelecida, mas menos graves [78].

É importante referenciar outras conotações relacionadas com os termos *early*-SSc, *ISSc* e *preSSc*, pois têm sido usados com significados diferentes daqueles descritos anteriormente. *LSSc* é mencionado em vários estudos de forma praticamente sinónima de *lcSSc*, mesmo depois da publicação dos critérios de 2001, o que suscita ambiguidade sobre o grupo a que os autores se estão a referir [4, 59]. O termo *preSSc* é também usado para designar um grupo de doentes que não cumpria os critérios de 1980 na *baseline* mas cumpriam um ano depois [80]. Quanto à *early*-SSc é um termo bastante utilizado [19, 35, 81] para designar os primeiros anos da doença depois de esta ser diagnosticada, após o aparecimento do primeiro sintoma não FR (geralmente <3 anos na *dcSSc* e <5 anos na *lcSSc*) [35, 55].

Há ainda outro termo proposto para doença precoce designado por *UCTD at risk for SSc*. Num artigo de Valentini G que aborda esse tema, a definição da terminologia é sinónima aos critérios propostos por Koenig *et al.* (Quadro 6). O autor refere que o termo *UCTD at risk for*

SSc é mais conservador do que *early*-SSc, pois a transição para ES não acontece sempre. Esta designação reflete melhor a realidade dos doentes. A divisão em três subgrupos foi valorizada, devido a diferenças no risco de desenvolver doença definitiva [35].

Quadro 6 – Designações para o estadio precoce de Esclerose Sistémica – Quadro Resumo

Autores e Ano de Publicação	Designação	Definição
Fine <i>et al.</i> (1996) [30]	<i>Prescleroderma (pre-SSc)</i>	FR, alterações na capilaroscopia, autoanticorpos específicos (ACA; anti TOPO-I ou padrão nucleolar dos ANA's) e alterações digitais isquémicas
Le Roy e Medsger (2001) [31]	<i>Limited Scleroderma (ISSc)</i>	FR (documentado objetivamente) + Padrão de capilaroscopia de ES ^{e/ou} Autoanticorpos específicos de ES [#] ou FR (subjetivo) + Padrão de capilaroscopia de ES [*] e Autoanticorpos específicos de ES [#]
Koenig <i>et al.</i> (2008) [32]	<i>Early-Scleroderma (Early-SSc)</i>	Subgrupo 1) FR + Padrão de capilaroscopia de ES + Autoanticorpos específicos de ES Subgrupo 2) FR + Autoanticorpos específicos de ES Subgrupo 3) FR + Padrão de capilaroscopia de ES
Valentini G (2015) [35]	<i>UCTD at risk for SSc</i>	Mesma definição de Koenig <i>et al.</i>
Matucci-Cerinic M <i>et al.</i> (2009) [33]	<i>Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS)</i>	Três critérios major – FR; autoanticorpos (ANA's, ACA, anti TOPO-I) e capilaroscopia diagnóstica de ES Críticos adicionais – calcinose, <i>puffy fingers</i> , úlceras digitais, disfunção do esfíncter esofágico, telangiectasias e padrão em vidro despolido na HRCT
Avouac J. <i>et al.</i> (2011) [34]	<i>Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS)</i>	Críticos considerados como tendo uma grande relevância clínica para o VEDOSS – FR, <i>puffy fingers</i> tornando-se em esclerodactilia, capilaroscopia anormal com padrão de ES, ACA ou anti TOPO-I positivos Críticos que devem levar a uma referência precoce (red flags) – FR, <i>puffy fingers</i> , ANA's positivos

*Alterações na capilaroscopia de esclerose sistémica – áreas de dilatação e/ou regiões avasculares;

#Autoanticorpos específicos de esclerose sistémica – anticentrómero, anti topoisomerase I, antifibrilarina, anti-PM-Scl, antifibrilina e anti ARN polimerase I ou III (têm de estar presentes num título de 1:100 ou superior);

ACA – anticorpo anticentrómero; ANA's – anticorpos antinucleares; anti TOPO-I – anticorpo antitopoisomerase I; ES – Esclerose Sistémica; FR – Fenómeno de Raynaud, HRCT – Tomografia Computorizada de Alta Resolução

Para além das tentativas de classificação de ES precoce, procedeu-se à determinação de critérios de diagnóstico para este subgrupo.

Matucci-Cerinic M *et al.* reforçaram a necessidade de realizar um diagnóstico de ES muito precoce em contraponto ao precoce com referência ao termo VEDOSS (*Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis*). Os critérios preliminares propostos para VEDOSS foram três critérios *major* e seis critérios adicionais (Quadro 6). Os autores manifestaram a intenção de aprimorar estes critérios através do contributo de vários especialistas e de estudos prospetivos [33].

Em 2011, foram publicados critérios de diagnóstico provisórios para VEDOSS, com o contributo da EULAR. Os critérios dividiam-se em dois tipos: critérios considerados como tendo uma grande relevância clínica para o VEDOSS e critérios que deveriam levar a uma referência precoce (*red flags*) – FR, *puffy fingers* e ANA's positivos (Quadro 6). No momento da publicação do artigo, a validação destes critérios já estava em desenvolvimento através de um estudo prospetivo. Os autores consideraram estes critérios uma mudança na abordagem ao diagnóstico da ES, através de um *screening* mais precoce. Foram ainda considerados um refinamento dos anteriores devido à contribuição de peritos de nível internacional e sugeriram uma abordagem prática a doentes com suspeita de VEDOSS (Figura 3) [34]. Importa referir que no momento de realização desta dissertação ainda não foram publicados os critérios de diagnóstico para VEDOSS, o que era esperado em 2015 [74]. Entretanto, em 2013, foi publicada a prevalência dos critérios VEDOSS num coorte de doentes com FR que fez parte do estudo de validação. Nesse estudo, verificou-se que 44% dos doentes com *red flags* cumpriam critérios de classificação de 2013. Adicionalmente, constatou-se que doentes com *puffy fingers* exibiam mais frequentemente um padrão ES na capilaroscopia, esclerodactilia e telangiectasias comparado com aqueles sem *puffy fingers*. Concluíram que a presença de *puffy fingers* constitui um sinal de elevada suspeição para *very early* SSc em pacientes com FR. Quase 90% dos indivíduos com *red flags* tinham ACA ou anti TOPO-I positivo, e/ou padrão ES na capilaroscopia [82].

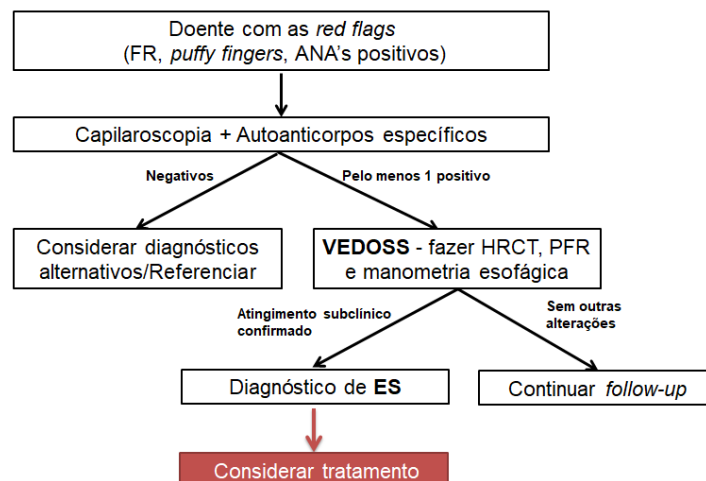


Figura 3 – Abordagem de doentes com suspeita de Esclerose Sistémica, com base nas recomendações de Avouac J et al. [34] (Adaptado do artigo “Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group” [34]) - Doente com as *red flags* – faz-se avaliação através de capilaroscopia e autoanticorpos específicos; se normais consideram-se diagnósticos alternativos e pode-se referenciar o paciente para outro especialista; se um deles positivo é feito o diagnóstico de VEDOSS e procede-se a investigação adicional que inclui HRCT, PFR e manometria esofágica; se atingimento subclínico confirmado compatível com o diagnóstico de ES, considerado tratamento de acordo com o recomendado para ES definitiva; se não estiverem presentes outras alterações importantes continuar a seguir estes doentes. ANA's – anticorpos antinucleares; ES – Esclerose Sistémica; FR – Fenómeno de Raynaud; HRCT – Tomografia Computorizada de Alta Resolução; PFR – provas funcionais respiratórias; VEDOSS – *Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis*.

Formas precoces da Esclerose Sistémica e Critérios de Classificação

Os critérios de classificação de ES de 1980 (ARA) não incluem doentes com *early*-SSc ou VEDOSS devido à baixa sensibilidade para as formas precoces [13]. No que se refere aos critérios de subclassificação, os critérios de 2001, de Le Roy e Medsger, são abrangentes pois criaram um subgrupo (*ISSc*) representativo do estadio precoce da doença no próprio espetro da ES [31]. Quanto aos critérios de classificação de ES de 2004, a presença de FR, autoanticorpos (ACA, anti TOPO-I ou anticorpo anti ribonucleoproteína 3) e *puffy fingers* seria suficiente para cumprir os critérios, o que reforça a sua utilidade como possíveis critérios de diagnóstico para ES [26].

Após a publicação dos critérios de 2013 [63], procurou-se investigar se estes identificavam doentes com ES precoce. Num estudo, avaliaram-se doentes com FRP e *early*-SSc, e verificou-se que nenhum dos indivíduos com FRP cumpria os critérios de 2013, embora 90.3% dos *early*-SSc os satisfizessem [83]. Noutro estudo semelhante, concluiu-se que os

critérios de 2013 incluem mais doentes diagnosticados com ES do que os critérios de 1980 (ARA), mas não todos os doentes com *early*-SSc [84].

Vários investigadores alegaram que a publicação dos critérios de 2013 desafiou o conceito de *early*-SSc [77], uma vez que pacientes com FR, autoanticorpos e capilaroscopia anormal não têm características suficientes para serem classificados como ES; no entanto, a adição de outra variável, como *puffy fingers* ou telangiectasias, mostrou-se suficiente [55, 74]. A existência dos critérios de classificação de 2013 tornou-se fundamental para a criação de fronteiras definidas para o *early/very early*-SSc, sendo imprescindível que, para ser classificado como *early*-SSc ou VEDOSS, o doente não possa cumprir os critérios de 2013 [35, 55].

Formas precoces da Esclerose Sistémica e Atingimento Visceral Subclínico

Após a publicação dos critérios de *early*-SSc/ISSc e VEDOSS, fizeram-se vários estudos abordando o atingimento visceral subclínico nestes subgrupos.

Avaliaram-se pacientes com ISSc e ES definitiva, concluindo-se que a manometria esofágica deteta anormalidades numa percentagem significativa de doentes com ISSc e associa-se a alterações no esfíncter esofágico inferior e à diminuição da capacidade vital forçada, o que sugere uma relação entre essas manifestações [85]. Num estudo de Valentini G *et al.*, os doentes foram divididos em *early*-SSc, ES provável e UCTD. Identificou-se atingimento de órgão subclínico em 72% dos ES prováveis, 42% dos *early*-SSc e 27% dos UCTD [86]. Noutro estudo com *early*-SSc e UCTD, na *baseline*, 48.7% dos *early*-SSc e 37.8% dos UCTD tinham pelo menos uma alteração pré-clínica e, num período de 5 anos, 92% dos *early*-SSc desenvolveram manifestações consistentes com ES definitiva vs 17.1% dos UCTD, com grande parte dos *early*-SSc a progredir para ES definitiva num curto período de *follow-up*. Para além disso, a prevalência de atingimento de órgão subclínico foi comum na *early*-SSc e UCTD [87].

Noutros estudos, investigou-se o atingimento pulmonar subclínico. Estudou-se a possível utilidade da avaliação da D_LCO na distinção entre FRP e ISSc e concluiu-se que a D_LCO baixa isolada é significativamente mais frequente em pacientes com ISSc do que com FRP, o que a torna potencialmente útil na investigação de ISSc [88]. Barskova T *et al.* investigaram doentes com ES e VEDOSS que foram sujeitos a Tomografia Computorizada de Alta Resolução

(HRCT) e ecografia pulmonar. Na HRCT, a Doença Pulmonar Intersticial (DPI) foi detetada em 88% dos ES e 41% dos VEDOSS, com concordância de 83% com a ecografia pulmonar [89].

Bruni C *et al.* avaliaram a presença de lesões digitais em doentes VEDOSS e detetaram uma associação significativa entre úlceras e alterações na manometria esofágica e anti-TOPO-I. Além disso, não foram observadas úlceras em VEDOSS sem atingimento visceral, o que sugere que anormalidades microvasculares são proeminentes antes da fibrose visceral se tornar sintomática e que as úlceras podem servir como um sinal sentinela para atingimento visceral [90]. Noutro estudo com um grupo de doentes VEDOSS, verificaram-se alterações significativas na motilidade esofágica numa percentagem significativa de doentes, com correlação com a diminuição da D_LCO ; e alterações significativas do esfíncter anorectal, com correlação com alterações na HRCT [91].

Dos estudos acima conclui-se que é importante testar e seguir os doentes *early/very early*-SSc quanto ao atingimento visceral subclínico [85-89, 91]. Por conseguinte, parece adequada a realização de manometria esofágica, ecocardiograma e provas de função respiratória [92]. As conclusões destes estudos estimularam também a criação de novas definições para *early*-SSc e VEDOSS por Matucci-Cerinic *et al.* [75] e Sakkas LI *et al.* [93], sendo os últimos mais restritivos quanto às definições que propõem para estes subgrupos (Figura 4). Outros autores propuseram que pacientes com *early*-SSc, nos quais se detete atingimento visceral subclínico sugestivo sejam considerados como tendo ES, o que desafia o diagnóstico da doença a partir do primeiro sintoma não FR [87].

Estas considerações implicam uma alteração do paradigma quanto ao diagnóstico da ES, pois o envolvimento cutâneo já não é o fator principal para identificar a presença de doença numa fase muito precoce [91]. Adicionalmente, é provável que os doentes com VEDOSS ou *early*-SSc com atingimento subclínico esofágico ou anorectal já cumpram os critérios de classificação de 2013. Tais aspetos devem ser tidos em conta para a validação dos critérios de diagnóstico VEDOSS, podendo implicar necessidade de rever o coorte que está a ser seguido, com a separação dos doentes com VEDOSS que cumprem ou não cumprem os critérios de classificação de 2013 [55].

Apesar destes desenvolvimentos, há ainda um atraso no diagnóstico de ES de vários anos [92]. Tem sido usado o termo “janela de oportunidade” como o intervalo de tempo entre o aparecimento de atingimento subclínico precoce e sintomas. Entre os doentes incluídos na EUSTAR, há um intervalo médio de 4.8 anos entre o FR e o 1º sintoma não FR na *lc*SSc e de

1.9 anos na *dcSSc* [2]. Essa deve ser a “janela de oportunidade” que o clínico deve aproveitar para iniciar o tratamento, antes das complicações se tornarem irreversíveis [33, 92-94]. Há também evidências de que o atingimento visceral surge de forma simultânea em vez de sequencial, o que reforça ainda mais a urgência do tratamento precoce [2, 94].

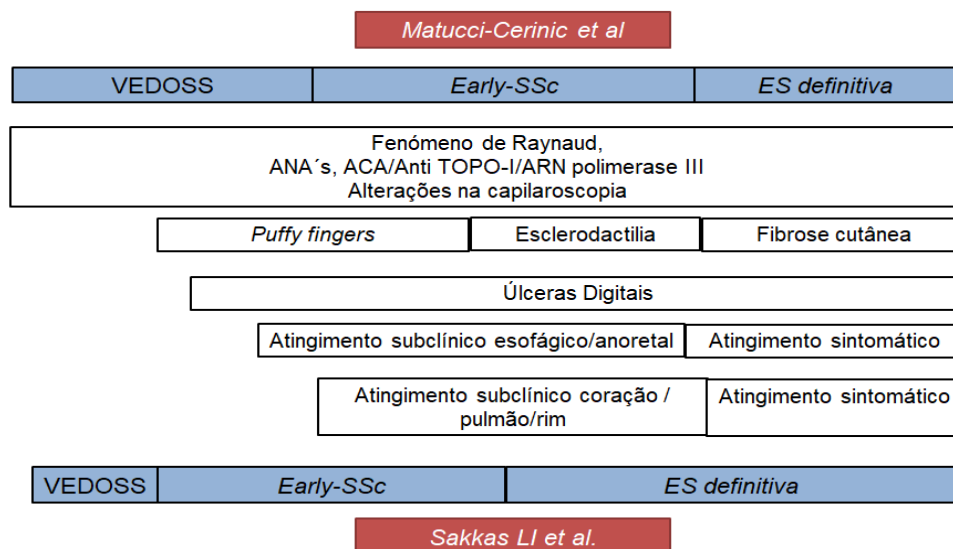


Figura 4 - Distinção entre VEDOSS e Early-SSc – Diferenças nas definições entre Matucci-Cerinic et al. [75] e Sakkas LI et al. [93] (Adaptado dos artigos “Very early versus early disease: the evolving definition of the ‘many faces’ of systemic sclerosis” [75] e “Early systemic sclerosis-opportunities for treatment” [93] - Matucci-Cerinic et al. [75] sugerem que os doentes VEDOSS caracterizam-se pela presença de Fenómeno de Raynaud, anticorpos antinucleares, anticorpo anticentrómero ou anticorpo antitopoisomerase I, alterações na capilaroscopia e, numa fase mais tardia, *puffy fingers*, úlceras digitais e atingimento esofágico/anorectal. O grupo *early-SSc* inclui os doentes com sinais de início de fibrose (presença de *puffy fingers*), úlceras digitais, atingimento subclínico esofágico/anorectal e atingimento subclínico cardíaco, pulmonar e renal [75]. Sakkas LI et al. [93] são mais restritivos. Segundo as definições por eles propostas, no grupo VEDOSS apenas poderão estar presentes Fenómeno de Raynaud, presença de autoanticorpos (anticorpos antinucleares, anticorpo anticentrómero, anticorpo antitopoisomerase I ou ARN polimerase III) e alterações na capilaroscopia. Assim, as úlceras e *puffy fingers* só poderão estar presente na *early-SSc* e, para além disso, a esclerodactilia e manifestações viscerais subclínicas apenas poderão estar presentes numa fase tardia da *early-SSc*, na fronteira com o diagnóstico definitivo de esclerose sistémica [93]. ACA – anticorpo anticentrómero; ANA's – anticorpos antinucleares; Anti TOPO-I – anticorpo antitopoisomerase I; ES – esclerose sistémica; VEDOSS – Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis

No entanto, o facto de os critérios VEDOSS ainda não estarem validados dificulta a atuação precoce, devido ao receio de “*overtreatment*” [4, 75, 84], pois nem todos os doentes com *early-SSc* progridem para ES definitiva [33, 35, 84, 87], faltando ainda preditores de evolução e gravidade [75]. Além dos efeitos secundários do tratamento, há o risco de provocar ansiedade iatrogénica aos doentes [4], com consequências a nível psicológico, financeiro e físico [84]. Matucci-Cerinic M et al. entendem que a única estratégia neste momento é um

follow-up apertado para detetar o atingimento visceral o mais rapidamente possível, seguido de tratamento [75]. No entanto, o tratamento mantém-se insatisfatório, apesar dos recentes desenvolvimentos. As principais causas são o pouco conhecimento acerca da doença e o facto de grande parte dos ensaios clínicos incluírem apenas doentes que cumprem os critérios de 1980. Sakkas LI *et al.* defendem que é o momento de prescrever imunossupressão em doentes com FR, alterações na capilaroscopia típicas e anti TOPO-I e/ou ARN polimerase III positivos em ensaios clínicos randomizados, por consideraram haver evidência de que esses tratamentos são relativamente seguros [93]. Valentini G *et al.* apoiam a mesma abordagem [86].

Conclusão

A ES é a DTC com maior mortalidade [3], não se reconhecendo alterações da mesma nas últimas décadas [12]. Em 95% dos casos manifesta-se inicialmente pelo FR, mas este é um sintoma inespecífico [9, 10], pelo que se torna importante a possibilidade de identificação dos indivíduos com maior probabilidade de desenvolver esta doença. Sendo assim, é essencial seguir regularmente indivíduos com alterações inespecíficas na capilaroscopia, especialmente se tiverem ANA's positivos, pois estas poderão ter um valor preditivo no desenvolvimento de uma DTC, particularmente a ES [38, 42-46, 49, 51, 53].

Os critérios de classificação de 1980 para a ES falhavam na deteção de doentes que não pertenciam ao subgrupo *dcSSc* [4, 59]. A publicação dos critérios de classificação de 2013 trouxe um aumento da sensibilidade da classificação da ES, sem comprometimento da especificidade [64-67].

Há décadas que era reconhecida a existência de um estadio precoce de ES, sem envolvimento cutâneo, que pode evoluir para doença definitiva [7, 8]. Foram atribuídas várias designações a este grupo, com variações ligeiras nas definições [30-35], como abordado nesta dissertação. Os critérios de classificação de ES de 1980 não tinham sensibilidade suficiente para classificar doentes em fases precoces [13], embora os critérios de 2013 já classifiquem como ES uma percentagem significativa de doentes que eram considerados como *early-SSc* [83, 84] ou VEDOSS [82], e aos quais poderá ser importante iniciar tratamento.

Quanto aos que ainda não cumprem critérios de ES, restam muitas dúvidas. A validação dos critérios VEDOSS seria um passo importante pois permitiria uma melhor identificação destes doentes. No entanto, há evidências de que o coorte usado para validação, cujos resultados eram esperados em 2015, terá doentes numa fase mais avançada do que o esperado [82], o que poderá dificultar o desenvolvimento destes critérios. Adicionalmente, o atingimento subclínico, evidenciado em fases precoces da ES [89-91], revela que a “janela de oportunidade” para diagnóstico e início do tratamento poderá ser mais estreita do que era expectável. Isto implica uma reorganização da definição dos termos *early-SSc* e VEDOSS, pois o último engloba a definição mais tradicional de *early-SSc* [33, 34]. Podem ser úteis as distinções propostas por Matucci-Cerinic *et al.* [75] e Sakkas LI *et al* [93]. A divisão das formas precoces de ES em dois grupos é vantajosa, pois estabelece graus de intervenção nestes doentes. No VEDOSS deve-se considerar vigilância e no *early-SSc*, em certos casos, o tratamento [34]. É importante que as designações e definições sejam uniformizadas. Por

enquanto, a abordagem descrita aquando da publicação dos critérios VEDOSS [34] é prática e útil.

Os receios referentes aos riscos da instituição de imunossuppressores em doentes ainda sem o diagnóstico de uma DTC e que podem nunca a desenvolver [33, 35, 84, 87] são legítimos. Por outro lado, as propostas de Sakkas LI *et al.* [93] e Valentini G *et al.* [86] são razoáveis, pois a presença de autoanticorpos anti-TOPO I e ARN polimerase III está mais frequentemente associada a um diagnóstico ulterior de *dcSSc*, o subgrupo com pior prognóstico e evolução mais rápida. As suas propostas marcam uma tendência para o início de terapêutica potencialmente “preventiva” na ES. Assim, deveriam ser iniciados ensaios clínicos randomizados nestes doentes [93]. Na verdade, a separação em subgrupos e respetivo *follow-up* só poderá ter interesse se tiver impacto em termos de tratamento e prognóstico, de forma a diminuir a mortalidade destes doentes.

Concluindo, o desenvolvimento de critérios validados para VEDOSS, os quais também poderão ser usados futuramente para classificação, revela-se de uma importância inestimável, pois facilitará a condução de ensaios clínicos.

Referências Bibliográficas

1. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(6):754-63.
2. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(8):1355-60.
3. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine*. 2002;81(2):139-53.
4. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2005;44(10):1212-6.
5. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine*. 2002;81(2):154-67.
6. Johnson SR, Feldman BM, Hawker GA. Classification criteria for systemic sclerosis subsets. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(9):1855-63.
7. Barnett AJ, Miller M, Littlejohn GO. The diagnosis and classification of scleroderma (systemic sclerosis). *Postgraduate medical journal*. 1988;64(748):121-5.
8. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(2):202-5.
9. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9273):2042-8.
10. Grassi W, De Angelis R, Lapadula G, Leardini G, Scarpa R. Clinical diagnosis found in patients with Raynaud's phenomenon: a multicentre study. *Rheumatology international*. 1998;18(1):17-20.
11. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48 Suppl 3:iii14-8.
12. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(6):1017-26.
13. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*. 1980;23(5):581-90.

14. Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W. Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatology international*. 2012;32(1):165-8.
15. Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2014;43(10 Pt 2):e279-91.
16. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(41):7062-8.
17. Schoenfeld SR, Castellino FV. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2015;41(2):237-48.
18. Gashouta MA, Humbert M, Hassoun PM. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2014;43(10 Pt 2):e293-304.
19. Meune C, Allanore Y, Devaux JY, Dessault O, Duboc D, Weber S, et al. High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(10):1941-5.
20. Almeida I. Microangiopatia e Lesão Endotelial Na Esclerose Sistémica: Contributo Para o Conhecimento da Biologia e Correlação com a Gravidade da Doença [Doctoral Thesis in Medical Sciences]: Porto; 2017.
21. Masi AT, Medsger TA, Jr. Progress in the evolution of systemic sclerosis classification criteria and recommendation for additional comparative specificity studies. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(1):8-10.
22. Walker JG, Pope J, Baron M, Leclercq S, Hudson M, Taillefer S, et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clinical rheumatology*. 2007;26(9):1401-9.
23. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PloS one*. 2016;11(10):e0163894.
24. Valentini G. Classification of systemic sclerosis. *Clinics in dermatology*. 1994;12(2):217-23.
25. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2014;43(10 Pt 2):e305-14.
26. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler MJ. A proposal of criteria for the classification of systemic sclerosis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2004;10(11):Cr615-21.
27. Singh JA, Solomon DH, Dougados M, Felson D, Hawker G, Katz P, et al. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(3):348-52.
28. Hudson M, Taillefer S, Steele R, Dunne J, Johnson SR, Jones N, et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(5):754-7.

29. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler MJ. Revising the classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(6):992-3.
30. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* (London, England). 1996;347(9013):1453-8.
31. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(7):1573-6.
32. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(12):3902-12.
33. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirjak L, Tyndall A, Muller-Ladner U, Denton C, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(9):1377-80.
34. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(3):476-81.
35. Valentini G. Undifferentiated Connective Tissue Disease at risk for systemic sclerosis (SSc) (so far referred to as very early/early SSc or pre-SSc). *Autoimmunity reviews*. 2015;14(3):210-3.
36. Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, Chung L, Fiorentino D, Allanore Y, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:60-5.
37. Khan F. Vascular abnormalities in Raynaud's phenomenon. *Scottish medical journal*. 1999;44(1):4-6.
38. Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Annals of the rheumatic diseases*. 1988;47(8):634-41.
39. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter HP, Kundi M. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(6):1974-81.
40. Takehara K, Soma Y, Ishibashi Y. Early detection of scleroderma spectrum disorders in patients with Raynaud's phenomenon. *Dermatologica*. 1991;183(3):164-8.
41. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clinical and experimental rheumatology*. 1992;10(5):485-8.

42. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Archives of internal medicine*. 1998;158(6):595-600.
43. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Biganzoli EM, Zeni S, Lubatti C, et al. Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(4):797-805.
44. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, Vujasinovic Stupar NZ, Stanisavljevic DM. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology international*. 2012;32(10):3039-45.
45. Bernero E, Sulli A, Ferrari G, Ravera F, Pizzorni C, Ruaro B, et al. Prospective capillaroscopy-based study on transition from primary to secondary Raynaud's phenomenon: preliminary results. *Reumatismo*. 2013;65(4):186-91.
46. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L, et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(7):2174-82.
47. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(11):3023-30.
48. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesinska M. Capillaroscopy - a role in modern rheumatology. *Reumatologia*. 2016;54(2):67-72.
49. Schlager O, Kiener HP, Stein L, Hofkirchner J, Zehetmayer S, Ristl R, et al. Associations of nailfold capillary abnormalities and immunological markers in early Raynaud's phenomenon. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2014;43(3):226-33.
50. Harper FE, Maricq HR, Turner RE, Lidman RW, Leroy EC. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. A five-year report. *The American journal of medicine*. 1982;72(6):883-8.
51. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirschl et al. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(6):2102-3; author reply 3-4.
52. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(1):155-60.
53. Trombetta AC, Smith V, Pizzorni C, Meroni M, Paolino S, Cariti C, et al. Quantitative Alterations of Capillary Diameter Have a Predictive Value for Development of the Capillaroscopic Systemic Sclerosis Pattern. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(3):599-606.

54. Johnson SR, Fransen J, Khanna D, Baron M, van den Hoogen F, Medsger TA, Jr., et al. Validation of potential classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis care & research*. 2012;64(3):358-67.
55. Valentini G, Marcoccia A, Cuomo G, Iudici M, Vettori S. The concept of early systemic sclerosis following 2013 ACR/EULAR criteria for the classification of systemic sclerosis. *Current rheumatology reviews*. 2014;10(1):38-44.
56. Pope JE. Systemic sclerosis classification: a rose by any other name would smell as sweet? *The Journal of rheumatology*. 2015;42(1):11-3.
57. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(3):735-6.
58. Pope JE, Johnson SR. New Classification Criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2015;41(3):383-98.
59. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2011;40(2):78-83.
60. Dougados M, Gossec L. Classification criteria for rheumatic diseases: why and how? *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(7):1112-5.
61. Fransen J, Johnson SR, van den Hoogen F, Baron M, Allanore Y, Carreira PE, et al. Items for developing revised classification criteria in systemic sclerosis: Results of a consensus exercise. *Arthritis care & research*. 2012;64(3):351-7.
62. Johnson SR, Naden RP, Fransen J, van den Hoogen F, Pope JE, Baron M, et al. Multicriteria decision analysis methods with 1000Minds for developing systemic sclerosis classification criteria. *Journal of clinical epidemiology*. 2014;67(6):706-14.
63. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(11):2737-47.
64. Hoffmann-Vold AM, Gunnarsson R, Garen T, Midtvedt O, Molberg O. Performance of the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Systemic Sclerosis (SSc) in large, well-defined cohorts of SSc and mixed connective tissue disease. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(1):60-3.
65. Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M, Pope J, Tatibouet S, Markland J, et al. 2013 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for systemic sclerosis outperform the 1980 criteria: data from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis care & research*. 2015;67(4):582-7.
66. Pamuk ON, Balci MA, Onat AM, Zengin O, Cakir N, Kisacik B. Performance of the new American College of Rheumatology classification criteria in Turkish systemic sclerosis patients: a multicenter study. *Clinical rheumatology*. 2016;35(2):357-61.
67. Xu D, Hou Y, Zheng Y, Zheng Y, Li M, Zeng X. The 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Systemic

Sclerosis Could Classify Systemic Sclerosis Patients at Earlier Stage: Data from a Chinese EUSTAR Center. *PloS one*. 2016;11(11):e0166629.

68. Johnson SR. New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification. *Current rheumatology reports*. 2015;17(5):32.
69. Barnett AJ. Scleroderma (progressive systemic sclerosis): progress and course based on a personal series of 118 cases. *The Medical journal of Australia*. 1978;2(4):129-34.
70. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Picillo U, Vatti M. Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 1986;13(5):911-6.
71. Maricq HR, Valter I. A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(3 Suppl 33):S5-13.
72. Scolnik M, Catoggio LJ, Lancioni E, Sabelli MR, Saucedo CM, Marin J, et al. Are There Clinical Differences in Limited Systemic Sclerosis according to Extension of Skin Involvement? *International journal of rheumatology*. 2014;2014:716358.
73. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA, Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(2):444-51.
74. Hudson M, Fritzler MJ. Diagnostic criteria of systemic sclerosis. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:38-41.
75. Matucci-Cerinic M, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Guiducci S. Very early versus early disease: the evolving definition of the 'many faces' of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(3):319-21.
76. Valentini G, Marcoccia A, Cuomo G, Vettori S, Iudici M, Bondanini F, et al. Early systemic sclerosis: marker autoantibodies and videocapillaroscopy patterns are each associated with distinct clinical, functional and cellular activation markers. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(3):R63.
77. Valentini G, Marcoccia A, Cuomo G, Vettori S, Iudici M, Bondanini F, et al. Early systemic sclerosis: analysis of the disease course in patients with marker autoantibody and/or capillaroscopic positivity. *Arthritis care & research*. 2014;66(10):1520-7.
78. Camargo CZ, Sekiyama JY, Arismendi MI, Kayser C. Microvascular abnormalities in patients with early systemic sclerosis: less severe morphological changes than in patients with definite disease. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2015;44(1):48-55.
79. Iudici M, Cuomo G, Vettori S, Avellino M, Valentini G. Quality of life as measured by the short-form 36 (SF-36) questionnaire in patients with early systemic sclerosis and undifferentiated connective tissue disease. *Health and quality of life outcomes*. 2013;11:23.
80. Wildt M, Hesselstrand R, Akesson A, Scheja A. Simple counting of nailfold capillary density in suspected systemic sclerosis - 9 years' experience. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2007;36(6):452-7.

81. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: Inception cohort study. *Modern rheumatology*. 2016;26(4):588-93.
82. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirjak L, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(12):2087-93.
83. Ikawa Y, Hamaguchi Y, Mugii N, Matsushita T, Takehara K. Classification of Japanese patients with mild/early systemic sclerosis (SSc) by the 2013 ACR/EULAR classification criteria for SSc. *Modern rheumatology*. 2016:1-4.
84. Jordan S, Maurer B, Toniolo M, Michel B, Distler O. Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(8):1454-8.
85. Airo P, Della Casa D, Danieli E, Missale G, Cattaneo R, Cestari R. Oesophageal manometry in early and definite systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2005;24(4):370-6.
86. Valentini G, Cuomo G, Abignano G, Petrillo A, Vettori S, Capasso A, et al. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(2):317-23.
87. Valentini G, Vettori S, Cuomo G, Iudici M, D'Abrosca V, Capocotta D, et al. Early systemic sclerosis: short-term disease evolution and factors predicting the development of new manifestations of organ involvement. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(4):R188.
88. Trad S, Huong du LT, Frances C, Wechsler B, Cacoub P, Costedoat N, et al. Impaired carbon monoxide diffusing capacity as a marker of limited systemic sclerosis. *European journal of internal medicine*. 2011;22(6):e80-6.
89. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, Randone SB, Bruni C, Carnesecchi G, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(3):390-5.
90. Bruni C, Guiducci S, Bellando-Randone S, Lepri G, Braschi F, Fiori G, et al. Digital ulcers as a sentinel sign for early internal organ involvement in very early systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(1):72-6.
91. Lepri G, Guiducci S, Bellando-Randone S, Giani I, Bruni C, Blagojevic J, et al. Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):124-8.
92. Czirjak L, Matucci-Cerinic M. Beyond Raynaud's phenomenon hides very early systemic sclerosis: the assessment of organ involvement is always mandatory. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(2):250-1.
93. Sakkas LI, Simopoulou T, Katsiari C, Bogdanos D, Chikanza IC. Early systemic sclerosis-opportunities for treatment. *Clinical rheumatology*. 2015;34(8):1327-31.

94. Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemekasten G, Hachulla E, Distler O, et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(7):1285-92.